NOTICE

*GEM 21S**
Matrice enrichie en facteur de croissance

* *GEM 21S* est une marque commerciale de BioMimetic Therapeutics, Inc. REG. U.S. PAT. & TM. OFF

DESCRIPTION :
La Matrice enrichie en facteur de croissance *GEM 21S* est un système de greffe totalement synthétique conçu pour la régénération osseuse et parodontale. Elle se compose d'un facteur de croissance recombinant purifié et d'une matrice de phosphate de calcium de synthèse. Implantée dans les défauts osseux du parodonte, la matrice *GEM 21S* s'est avérée accélérer le gain de niveau d'attache clinique (NAC), réduire la récession gingivale et améliorer la croissance osseuse, améliorant ainsi le comblement osseux du défaut. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la matrice *GEM 21S* agit en stimulant le recrutement et la prolifération des cellules de l'os et du desmodonte, favorisant la revascularisation (angiogenèse) et fournissant une matrice (ou support, « scaffold ») tridimensionnelle ostéoconductrice hautement poreuse de phosphate de calcium afin de faciliter la formation d'os nouveau et la régénération parodontale.

La matrice *GEM 21S* associe deux composants stériles :

- Phosphate tricalcique bêta de synthèse **β** (**β**-TCP) [Ca_3 (PO_4)]. Le β-TCP est une matrice (ou support, « scaffold ») ostéoconductrice résorbable hautement poreuse qui fournit une structure pour la formation d'os, empêchant l'affaissement des tissus mous et favorisant la stabilisation du caillot sanguin. Le diamètre des pores (compris entre 1 et 500 µm) de cette matrice est spécifiquement conçu pour favoriser la formation d'os. La taille des particules est comprise entre 0,25 et 1,0 mm.
- Facteur de croissance humain recombinant dérivé des plaquettes sanguines (rhPDGF-BB) hautement purifié. Le PDGF est une protéine naturellement présente dans les plaquettes sanguines. Il s'agit d'un facteur de croissance tissulaire libéré sur le site d'une lésion au cours de la coagulation. De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont montré ses effets mitogènes (prolifératifs) et chimiotactiques (migration cellulaire dirigée) potentiels sur les cellules dérivées de l'os et du desmodonte. Des études sur les animaux ont montré que le PDGF favorise la régénération des tissus parodontaux, y compris de l'os, du cément et du desmodonte (ou ligament alvéolo-dentaire, LAD).

Le contenu de la coupe de β-TCP est fourni stérile (rayons gamma). Le traitement et le remplissage du rhPDGF-BB stérile dans la seringue dans laquelle il est fourni ont été effectués selon une méthode aseptique.

INDICATIONS :
Le système *GEM 21S* est un système de greffe totalement synthétique conçu pour la régénération osseuse et parodontale. Il est indiqué pour le traitement des défauts osseux résultant de :
- défauts parodontaux intra-osseux;
- défauts parodontaux de furcation; et
- récession gingivale associée à des défauts parodontaux.

CONTRE-INDICATIONS :
Comme pour toute procédure parodontale impliquant l'utilisation de matériau de greffe osseuse, le système *GEM 21S* est CONTRE-INDIQUÉ en présence de l'une ou plusieurs des situations cliniques suivantes :
- infections aiguës non traitées au site chirurgical;
- néoplasme(s) malin(s) non traité(s) au site chirurgical;
- hypersensibilité connue chez le patient à l'un des composants du produit (β-TCP ou rhPDGF-BB);
- lorsque la protection peropératoire des tissus mous est nécessaire pour une intervention donnée mais que cette protection est impossible; ou
- conditions dans lesquelles une greffe osseuse générale n'est pas recommandée.

MISES EN GARDE :
L'extérieur de la coupe et de la seringue ne sont PAS stériles (voir Mode d'emploi).
Aucune étude n'a été conduite sur l'utilisation concomitante de la matrice *GEM 21S* avec d'autres médicaments, sur son potentiel carcinogène ou sa toxicité pour la reproduction.

L'innocuité et l'efficacité de la matrice *GEM 21S* n'ont pas été établies :
- Chez la femme enceinte ou qui allaite. Aucune donnée ne permet de savoir si le rhPDGF-BB est excrété dans le lait humain.
- Chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans.

D'autres options thérapeutiques doivent être étudiées avec attention avant de réaliser une greffe osseuse chez les patients :
- atteints de graves pathologies osseuses d'origine endocrinienne (par ex. hyperparathyroïdie);
- sous traitement immunosuppresseur; ou
- présentant des pathologies susceptibles d'entraîner des complications hémorragiques (par ex. hémophilie).

Le matériau de greffe *GEM 21S* est conçu pour être placé dans des défauts d'origine parodontale. Il ne doit pas faire l'objet d'injections systémiques.

L'opacité aux rayons X de la matrice *GEM 21S* est comparable à celle des os et diminue au fur et à mesure de la résorption de la matrice. Cette radio-opacité doit être prise en compte lors de l'évaluation des radiographies, car elle peut masquer des conditions pathologiques sous-jacentes.

PRÉCAUTIONS :
La matrice *GEM 21S* doit être utilisée par des cliniciens maîtrisant les techniques chirurgicales de greffe parodontale.
La matrice *GEM 21S* est fournie dans une trousse à usage unique. Jeter tout matériau ouvert non utilisé. Ne pas utiliser séparément les composants de ce système.
L'efficacité de la matrice *GEM 21S* n'a pas été établie pour le traitement des défauts parodontaux de furcation de Classe III ou des dents présentant une mobilité supérieure à la Classe II.

PRÉSENTATION DE LA MATRICE ENRICHIE EN FACTEUR DE CROISSANCE *GEM 21S* :
Chaque trousse *GEM 21S* contient :

(1) une coupe contenant 0,5 cm^3 de particules de β-TCP (0,25 à 1,0 mm); et

(2) une seringue contenant une solution de 0,5 ml de rhPDGF-BB (0,3 mg/ml dans un tampon d'acétate de sodium).

Ces composants sont à usage unique.

ÉTUDE CLINIQUE :
Un essai clinique multicentrique, en mode parallèle, randomisé, prospectif, contrôlé, à double insu a été mené chez 180 patients devant subir une intervention chirurgicale pour traiter des défauts parodontaux intra-osseux.

Principaux critères d'inclusion :
a. Absence de parodontite agressive localisée
b. Caractéristiques du site de traitement :
   - profondeur de sondage de la poche ≥ 7 mm au début de l'étude;
   - après débridement chirurgical, défaut osseux vertical ≥ 4 mm avec au minimum 1 paroi osseuse;
   - quantité suffisante de tissus kératinisés pour permettre le recouvrement tissulaire complet du défaut; et
   - base radiographique du défaut ≥ 3 mm de la couronne vers l'apex de la dent.

Principaux critères d'exclusion :
a. Chirurgie parodontale sur la dent du sujet dans les 12 mois précédents.
b. Tabagisme important récent.
c. Allergie aux dérivés de levure.
d. Prise d'un traitement expérimental dans les 30 jours précédents.

La durée de l'étude était de six (6) mois après implantation du produit. Les patients ont été randomisés dans trois groupes :
- Groupe I (n = 60) : β-TCP et 0,3 mg/ml de rhPDGF-BB (*GEM 21S*)
- Groupe II (n = 61) : β-TCP et 1,0 mg/ml de rhPDGF-BB
- Groupe III (n = 59) : β-TCP et tampon seul (contrôle actif)

Les sujets de chaque groupe présentaient des caractéristiques de base similaire, à l'exception de la « base du défaut par rapport à l'apex de la racine ». Le Groupe I présentait un défaut moyen nettement inférieur à celui du Groupe III (6,5 mm contre 7,7 mm, $p = 0,04$).

Programme des visites
Quatre visites ont été effectuées dans les 6 mois précédant l'intervention et l'implantation du produit. Si nécessaire, un détartrage et un curetage du cément radiculaire ont été effectués dans les 3 mois précédant la date d'intervention (Visite 5). Après l'implantation, les sujets se sont rendus à 4 visites de suivi au cours des 24 premiers jours en vue d'évaluer la cicatrisation et la douleur, puis à 4 autres visites de suivi toutes les 6 semaines pendant 6 mois. Lors de ces dernières visites, des mesures cliniques et des radiographies ont été réalisées.

Critères d'efficacité
Le critère d'efficacité primaire prédéfini était le changement moyen de NAC entre l'état initial et la visite à 6 mois. Les résultats devaient être comparés 1) pour chaque groupe à un niveau d'efficacité historiquement établi (changement moyen de 1,5 mm) et 2) entre le Groupe I et le Groupe III. Les critères d'efficacité secondaires prédéfinis étaient notamment :
- Comparaison de la croissance osseuse linéaire (COL)
- Comparaison du % de comblement du défaut osseux (% CO) sur la base des radiographies
- Aire sous la courbe (AUC) pour le changement de NAC
- Changement de NAC entre l'état initial et la visite à 6 mois
- Changement de réduction de la profondeur de la poche (RPD) entre l'état initial et la visite à 6 mois
- Changement de récession gingivale (RG) entre l'état initial et la visite à 6 mois
- Cicatrisation au cours des 3 semaines suivant l'opération

Résultats du critère d'efficacité primaire
Le critère d'efficacité primaire a été évalué à l'aide du changement moyen de gain de NAC (mm) entre l'état initial et la visite à 6 mois pour chacun des trois groupes. Les changements moyens à 6 mois sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Groupe d'étude et changement	Groupe de contrôle et changement	Différence	Valeur *p*
Groupe I 3,7 mm	Historique 1,5 mm	2,2 mm	< 0,001
Groupe II 3,7 mm	Historique 1,5 mm	2,2 mm	< 0,001
Groupe III 3,5 mm	Historique 1,5 mm	2,0 mm	< 0,001
Groupe I 3,7 mm	Groupe III 3,5 mm	0,2 mm	0,20

Comme le montre le tableau ci-dessus, les trois groupes, y compris le groupe de contrôle, ont présenté des gains moyens de NAC significatifs d'un point de vue statistique et clinique par rapport au niveau historiquement établi de 1,5 mm ($p < 0,001$). À 6 mois, on n'observe aucune différence statistiquement ou cliniquement significative du gain de NAC pour le groupe recevant une faible concentration de produit (Groupe I) par rapport au contrôle actif sans *GEM 21S* ($p = 0,20$). En revanche, à 3 mois (données non fournies dans le tableau ci-dessus), la différence était de 0,5 mm (3,8 mm contre 3,3 mm), résultat statistiquement significatif ($p = 0,04$) suggérant que le produit peut faciliter une résolution *plus hâtive* des lésions intra-osseuses parodontales.

Résultats des critères d'efficacité secondaires
Comme indiqué précédemment, de nombreux critères d'efficacité secondaires ont été prédéfinis dans le protocole clinique. Les résultats de ces critères sont présentés dans le tableau ci-dessous. Sauf mention contraire, ces résultats représentent les changements entre l'état initial et la visite à 6 mois.

Paramètre	Groupe principal et changement moyen	Groupe de contrôle et changement moyen	Différence entre les moyennes	Valeur *p*
Croissance osseuse linéaire	Groupe I 2,52 mm	Groupe III 0,89 mm	1,63 mm	< 0,001
	Groupe II 1,53 mm	Groupe III 0,89 mm	0,64 mm	0,02
% de comblement osseux	Groupe I 56,0%	Groupe III 17,9%	38,1%	< 0,001
	Groupe II 33,9%	Groupe III 17,9%	16,0%	0,02
AUC du gain de NAC (mm-semaines)	Groupe I 67,5	Groupe III 60,1	7,4	0,05
	Groupe II 61,8	Groupe III 60,1	1,7	0,35
Gain de NAC	Groupe II 3,7 mm	Groupe III 3,5 mm	0,2 mm	0,29
RPD	Groupe I 4,4 mm	Groupe III 4,2 mm	0,2 mm	0,38
	Groupe II 4,3 mm	Groupe III 4,2 mm	0,1 mm	0,66
RPD - 3 mois*	Groupe I 4,2 mm	Groupe III 4,2 mm	0,0 mm	0,80
	Groupe II 4,1 mm	Groupe III 4,2 mm	0,1 mm	0,67
RG	Groupe I 0,7 mm	Groupe III 0,7 mm	0,0 mm	0,95
	Groupe II 0,6 mm	Groupe III 0,7 mm	0,1 mm	0,81
RG - 3 mois*	Groupe I 0,5 mm	Groupe III 0,9 mm	0,4 mm	0,04
	Groupe II 0,7 mm	Groupe III 0,9 mm	0,2 mm	0,46

* Il ne s'agit pas d'un critère d'efficacité secondaire ou primaire prédéfini.

Le tableau ci-dessus montre qu'on a observé une amélioration significative dans le groupe ayant reçu une faible dose comme dans celui ayant reçu une dose élevée par rapport au groupe de contrôle (sans rhPDGF-BB) à 6 mois pour la croissance osseuse linéaire et le pourcentage de comblement osseux. Dans le groupe ayant reçu une dose élevée, on constate des changements significatifs pour les autres paramètres (gain de NAC et récession gingivale) à 3 mois, mais ces avantages n'ont pas été maintenus par rapport au groupe de contrôle à 6 mois. Là encore, plusieurs de ces résultats suggèrent que le produit facilite une résolution *plus hâtive* des lésions intra-osseuses parodontales.

Innocuité
Dix-huit patients (7 dans le Groupe I, 6 dans le Groupe II, 5 dans le Groupe III) ont signalé des effets indésirables en relation avec le produit. On n'a constaté aucun effet grave. Tous les effets indésirables ont été classés dans la catégorie « réaction au site chirurgical ». On ne relève aucune différence significative quant à l'incidence des effets indésirables dans les trois groupes de traitement.

Conclusion
Les mesures cliniques et radiographiques montrent l'efficacité de la matrice *GEM 21S* dans le traitement des défauts parodontaux modérés à graves six mois après l'implantation. Implantée dans des défauts osseux du parodonte, la matrice *GEM 21S* s'est avérée accélérer le gain de niveau d'attache clinique (NAC), réduire la récession gingivale et améliorer la croissance osseuse, augmentant ainsi le comblement osseux du défaut.

NOTICE

*GEM 21S**
Matrice enrichie en facteur de croissance

* *GEM 21S* est une marque commerciale de BioMimetic Therapeutics, Inc. REG. U.S. PAT. & TM. OFF

EFFETS INDÉSIRABLES :

Aucun effet indésirable grave imputable à la matrice *GEM 21S* n'a été constaté dans l'essai clinique mené chez 180 patients, mais les effets indésirables suivants ont été rapportés dans la littérature sur les greffes parodontales chirurgicales : tuméfaction; douleurs; saignements; hématome; vertiges; perte de conscience; difficultés à respirer, manger ou parler; sinusite; céphalées; mobilité accrue de la dent; infection superficielle ou profonde de la plaie; phlegmon; déhiscence de la plaie; névralgie; perte de sensation au niveau local et périphérique; et anaphylaxie.

La survenue de l'une ou plusieurs de ces conditions peut nécessiter une nouvelle intervention chirurgicale et le retrait du matériau de greffe.

MÉTA-ANALYSE :

Les résultats cliniques du système *GEM 21S* ont été comparés aux données cliniques (« méta-analyse ») de l'American Academy of Periodontology et publiées par Reynolds et al. et Giannobile et al. dans le numéro de décembre 2003 des *Annals of Periodontology* [1/, 2/. Les auteurs de chacun de ces articles ont comparé le système *GEM 21S* (β-TCP+0,3 mg/ml de PDGF) aux résultats contenus dans leurs articles publiés respectifs.

Dans la première analyse, le Dr Mark Reynolds (principal auteur de l'article sur les substituts osseux) a étudié les caractéristiques initiales et est parvenu à la conclusion que la population de patients de l'étude clinique sur le système *GEM 21S* est comparable à celle décrite dans la méta-analyse publiée. Il a comparé les niveaux d'attache clinique, les profondeurs de sondage et le comblement osseux linéaire obtenus avec le système *GEM 21S* et les matériaux de greffe osseuse actuels. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant.

L'auteur a conclu que les résultats de l'étude *GEM 21S* démontrent son efficacité clinique dans le traitement des défauts osseux parodontaux et sont favorables par rapport aux mesures cliniques historiques.

GEM 21S vs méta-analyse Reynolds

Modalité de traitement	Gain NAC (mm)	Réduction PS (mm)	Comblement tissulaire (mm)
OFD	1,43	2,34	0,83
ALL	1,62	2,90	2,18
AUT	2,56	1,40	2,19
CER	2,76	3,17	2,11
COR	2,33	3,18	2,83
GLA	2,31	3,37	2,56
Emdogain	2,67	3,68	1,10
PEP GEN	1,10	3,2	-
Système GEM 21S	3,7	4,4	2,52
β-TCP seul	3,5	4,2	0,89

Abréviations :

OFD = débridement avec lambeau ouvert; ALL = allogreffe; AUT = autogreffe; CER = céramique; COR = coralline; GLA = verre bioactif

Les Drs William Giannobile et Martha Somerman, auteurs de l'article sur les dérivés des matrices en émail et les facteurs de croissance, ont comparé les effets cliniques et radiologiques du système *GEM 21S* à ceux rapportés dans leur article pour le produit Emdogain et le débridement avec lambeau ouvert, tous deux couramment employés. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant.

Les auteurs sont parvenus à la conclusion que le système *GEM 21S* est sûr et efficace, et qu'il est susceptible de fournir des résultats supérieurs dans les applications cliniques justifiant une augmentation osseuse.

GEM 21S vs méta-analyse Giannobile

Modalité de traitement	Gain osseux linéaire (mm)	Comblement osseux (%)	Gain NAC (mm)
OFD	0	0	2,1
Emdogain	1,1	14,5	2,9
Allogreffe	0,5	15,3	0,5
Système *GEM 21S*	2,5	56	3,7
β-TCP seul	0,9	17,9	3,5

Les deux méta-analyses montrent des résultats favorables du système *GEM 21S* par rapport aux options de traitement actuelles des défauts osseux parodontaux.

MODE D'EMPLOI :

TECHNIQUE ASEPTIQUE

- Le contenu de la coupe de β-TCP est fourni stérile (rayons gamma).
- Le traitement et le remplissage du rhPDGF-BB stérile dans la seringue dans laquelle il est fourni ont été effectués selon une méthode aseptique.

La partie extérieure de la coupe de β-TCP et la surface externe de la seringue ne sont pas stériles. Il est donc recommandé de transférer de manière stérile les particules β-TCP dans un récipient stérile placé sur le champ opératoire stérile avant d'ajouter le PDGF contenu dans la seringue. Prendre également des précautions pour éviter d'écraser les particules de β-TCP. Employer des techniques appropriées de transfert stérile pour prévenir la contamination du contenu de la coupe et de la seringue.

TECHNIQUE CHIRURGICALE

Il est extrêmement important de bien connaître le dispositif et les techniques chirurgicales de greffe avant d'utiliser la matrice *GEM 21S*. Avant l'utilisation, l'évaluation radiographique du site du défaut est essentielle pour connaître avec précision l'étendue du défaut et pour faciliter la mise en place du matériau de greffe.

Après exposition du défaut à un lambeau de fibromuqueuse plein, retirer avec attention tous les tissus de granulation. Le succès de la régénération dépend d'un débridement minutieux des tissus mous. S'ils sont laissés dans le défaut, les tissus de granulation peuvent être stimulés par le composant rhPDGF-BB, diminuant ainsi la régénération souhaitée. Les surfaces exposées de la racine de la dent doivent en outre être soigneusement curetées.

Après débridement soigneux du défaut osseux, le clinicien doit estimer, selon son expérience, la quantité de matrice *GEM 21S* nécessaire au comblement du défaut. Pour des résultats optimaux, la matrice *GEM 21S* doit combler en totalité le défaut jusqu'au niveau des parois osseuses environnantes. Éviter de trop remplir le défaut. Le clinicien procède ensuite à la préparation de la greffe *GEM 21S* en saturant les particules β-TCP avec la solution de rhPDGF-BB et en laissant reposer le produit pendant environ 10 minutes. Employer une technique aseptique appropriée pour la préparation et l'application de la matrice *GEM 21S*.

Placer la matrice *GEM 21S* saturée dans le défaut en exerçant une pression modérée, en prenant soin de ne pas écraser les particules. Afin de faciliter la formation d'os nouveau, placer la matrice *GEM 21S* en contact direct avec l'os bien vascularisé. Contrôler les saignements excessifs avant de placer le matériau de greffe. Une fois la matrice *GEM 21S* en place et les autres étapes chirurgicales terminées, suturer les lambeaux de fibromuqueuse afin d'obtenir dès que possible une fermeture primaire.

Réaliser les mêmes soins postopératoires que pour des interventions similaires d'autogreffe osseuse. Les conditions de régénération incluent la prévention de la déhiscence de la plaie, un caillot stable et une contamination bactérienne minime.

La trousse *GEM 21S* et ses composants ne doivent en aucun cas être restérilisés ou réutilisés. Vérifier l'intégrité structurelle de chaque composant stérile du kit avant utilisation. Si un emballage est ouvert ou endommagé, le produit doit être considéré comme n'étant plus stérile et ne doit pas, par conséquent, être utilisé.

Jeter tout matériau ouvert non utilisé. Ne pas utiliser les composants de ce système séparément.

CONDITIONS DE CONSERVATION :

La trousse *GEM 21S* doit être conservée entre 2 et 8 ºC (36 à 46 ºF) dans un local sec. Ne pas le congeler. Le composant rhPDGF-BB doit être protégé de la lumière avant utilisation. Par conséquent, ne pas le sortir de son emballage avant utilisation.

Ne pas utiliser après la date d'expiration.

BIOCOMPATIBILITÉ :

La biocompatibilité de la matrice *GEM 21S* a été démontrée conformément à la norme internationale ISO 10993-1:1997 intitulée « Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 1 : Évaluation et essais. »

Fabriqué par :

BioMimetic Therapeutics, Inc.
389-A Nichol Mill Lane
Franklin, TN 37067
États-Unis

Distribué par :

Osteohealth Company
Division of Luitpold Pharmaceuticals, Inc.
One Luitpold Drive
PO Box 9001
Shirley, NY 11967
États-Unis
1 800 874-2334

Ce produit est vendu et distribué en vertu des brevets suivants :

Brevets américains :
4,845,075
5,045,633
5,124,316

Brevet canadien :
1,340,846

Brevet européen :
177957

Publication : mars 2006

This package insert is available in English at www.osteohealth.com

La version Anglaise de cet encart est disponible sur le site : www.osteohealth.com

1 / Reynolds, MA, Aichelmannn-Reidy, MA, Branch-Mays, GL, Gunsolley, JC. The Efficacy of Bone Replacement Grafts in the Treatment of Periodontal Osseous Defects. A Systematic Review. Ann Periodontol 2003, 8 :1 : 227-265.

2/ Giannobile, WV, Somerman, MJ. Growth and Amelogenin-Like Factors in Periodontal Wound Healing. A Systematic Review. Ann Periodontol 2003, 8 :1 : 193-226